

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-142717

(43)Date of publication of application : 31.05.1990

(51)Int.Cl.

A61K 7/06
 // C07C 49/792
 C07C 49/83
 C07C 49/84

(21)Application number : 63-295322

(71)Applicant : KANEBO LTD

(22)Date of filing : 22.11.1988

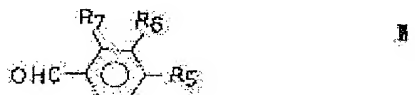
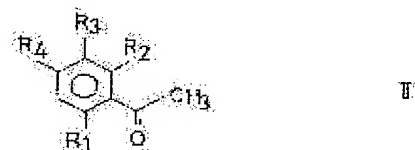
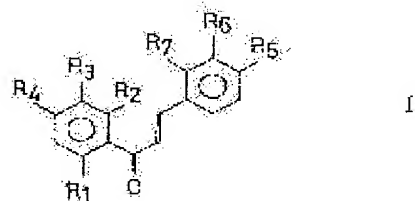
(72)Inventor : HAMADA KAZUTO

(54) HAIR NOURING COSMETIC

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain hair nouring cosmetic containing chalcone or derivative thereof, having ability capable of inhibiting 5 α -reductase activity and having excellent effects to hair growth, prevention against depilation, prevention against dander, etc., and simultaneously low irritability to skin.

CONSTITUTION: One or more kind of chalcones selected from formula I (R1-R7 are H, OH, methyl, methoxy, ethoxy or isopropyl) or derivative thereof are incorporated into a hair nouring cosmetic such as hair tonic, hair lotion or hair cream as essential ingredients at concentration of 0.05-1.0wt.%, preferably 0.1-0.7wt.% based on total weight of composition of hair nouring cosmetic to provide the hair nouring cosmetic having the above-mentioned effects. Furthermore, the above-mentioned compound is obtained by condensing a compound expressed by formula II with a compound expressed by formula III in an organic solvent in the presence of a base.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 平2-142717

⑬ Int. Cl. ⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)5月31日

A 61 K 7/06
// C 07 C 49/792
49/83
49/84

Z
C

8314-4C
7537-4H
7537-4H
7537-4H

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 養毛化粧料

⑯ 特 願 昭63-295322

⑰ 出 願 昭63(1988)11月22日

⑱ 発 明 者 濱 田 和 人 神奈川県小田原市寿町4丁目3番地32号 ベルビアンカA
101号室

⑲ 出 願 人 鐘 紡 株 式 会 社 東京都墨田区墨田5丁目17番4号

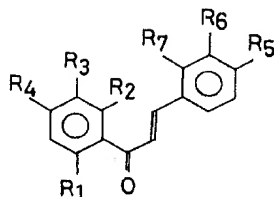
明 細 書

1. 発明の名称

養毛化粧料

2. 特許請求の範囲

下記一般式 (I)



... (I)

(式中、R₁ ~ R₇ は、水素原子、水酸基、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピル基を示す。)

で示されるカルコン又はカルコン誘導体の1種または2種以上を含有してなる養毛化粧料。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、カルコン又はカルコン誘導体の1種または2種以上を含有してなる養毛化粧料に関して、詳しくは、男性ホルモン(テストステロン)の活性化酵素である5 α -リダクターゼの活性阻害能を有し、育毛効果、脱毛予防効果及びふけ防止効果に優れた養毛化粧料に関する。

(従来技術及び発明が解決しようとする課題)

従来より、トウガラシチンキ、センブリエキス、朝鮮ニンジンエキス、ニコチン酸、ニコチン酸メチル等の頭皮の血行促進物質等を配合してなる養毛化粧料は知られている。しかし、育毛、脱毛防止、ふけ防止等の効果を充分に発現する程に有効なる物質の発見にまでは至っていない。近年、育毛に関し、ホルモンの関与が示唆されている。つまり、毛母細胞を含めた毛包において、男性ホルモン(テストステロン)が、5 α -リダクターゼ(Δ⁴-3-ケトステロイド-5 α -オキシドリダクターゼ)により、活性型男性ホルモン(ジヒドロテストステロン)に活性化され、さらに受容体と結合し、核に取り込まれ、DNAレベルで情

報を伝達する。伝達された情報により、ケラチン合成に関連する酵素合成が調節され、毛髪ケラチン合成を抑制し、最終的に脱毛を促進させる。したがって、養毛剤開発にあたり、男性ホルモン活性化酵素である5 α -リダクターゼの活性阻害物質の検索が注目されている。

本発明は、男性ホルモンが活性化されるのを阻害し、育毛、脱毛予防及びふけ防止等の効果に優れた養毛化粧料を提供することを目的としている。

〔課題を解決するための手段〕

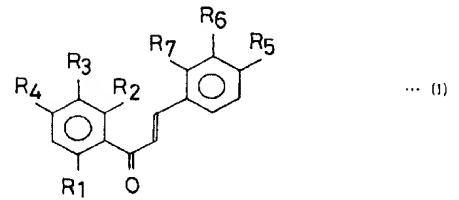
本発明は、カルコン又はカルコン誘導体の1種または2種以上を含有してなる養毛化粧料である。

本発明に用いるカルコン又はカルコン誘導体は、

(以て全)白)



下記的一般式(1)



(式中、R₁ ~ R₇ は、水素原子、水酸基、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピル基を示す。)

で示され、例えば3-ヒドロキシ-4'-メトキシカルコン、2'-ヒドロキシ-4-イソプロピル-6'-メチルカルコン、3, 3'-ジメチル-2, 2', 4'-トリヒドロキシカルコン、2, 4'-ジメチル-2-メトキシカルコン、2-ヒドロキシ-3, 2', 4', 5'-テトラメチルカルコン、3, 4'-ジエトキシ-4'-ヒドロキシ-3'-メトキシカルコン、4, 2'-ジメチ

- 3 -

- 4 -

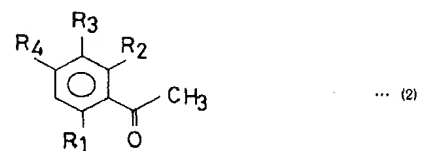
ル-4'-ヒドロキシ-6-イソプロピルカルコン、2, 2', 5'-トリメチルカルコン、4, 2', 6'-トリヒドロキシ-2, 3, 4'-トリメトキシカルコン、2, 4'-ジヒドロキシ-3, 4, 2'-トリメトキシカルコン、3, 2'-ジヒドロキシ-4, 3', 6'-トリメチルカルコン、2, 2'-ジヒドロキシ-4, 3'-ジイソプロピルカルコン、4, 4'-ジメトキシ-3, 2', 5'-トリヒドロキシカルコン、4, 4'-ジヒドロキシ-3'-イソプロピルカルコン、3, 2', 4', 5'-テトラメトキシカルコン、4, 4'-ジヒドロキシ-3, 2', 5'-トリイソプロピルカルコン、4-エトキシ-2'-ヒドロキシ-2-イソプロピル-4'-メトキシカルコン等が挙げられる。

本発明のカルコン又はカルコン誘導体は、次の様にして製造することが出来る。

(以て全)白)

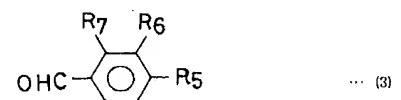


式(2)



(式中、R₁ ~ R₄ は、水素原子、水酸基、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピル基を示す。)

の化合物と式(3)

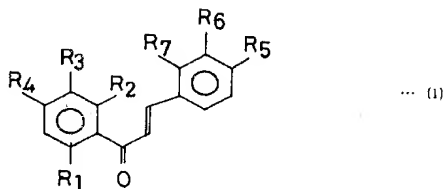


(式中、R₅ ~ R₇ は、水素原子、水酸基、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピル基を示す。)

- 5 -

- 6 -

の化合物を有機溶媒中、塩基を用いて縮合させて、本発明に用いられるカルコン又はカルコン誘導体、即ち式 (I)



(式中、 $R_1 \sim R_7$ は、水素原子、水酸基、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピル基を示す。)

の化合物を得る。

具体的な例として、カルコン誘導体 I ~ IV の製造法を下記に示す。

カルコン誘導体 I

4-メトキシアセトフェノン 15.0 g と 3-ヒドロキシベンズアルデヒド 12.2 g をメタノール

50 ml に溶解させた後、0℃に冷却し、飽和水酸化カルシウム・エタノール溶液 80 ml を加え、窒素気流下、0℃で30分間、続いて室温で4日間攪拌した。反応終了後、冷却しながら、この反応液に3N塩酸を加え、徐々に酸性にし、析出した沈殿物を濾取し、メタノールから再結晶を行い、黄色結晶として、3-ヒドロキシ-4'-メトキシカルコン 10.3 g を得た。(収率 52.1%)

カルコン誘導体 II

2-ヒドロキシ-6-メトキシアセトフェノン 4.0 g と 4-イソプロピルベンズアルデヒド 5.4 g をメタノール 30 ml に溶解し、飽和水酸化ナトリウム・メタノール溶液を加えて、室温で1日攪拌し反応させた。反応終了後、反応混合物を希塩酸で注意深く中和し、酢酸エチル 1.5 ml で抽出し、酢酸エチル層を順次、水洗 (300 ml × 4)、飽和食塩水と振盪 (300 ml × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、溶媒留去して、黄色物質の 2'-ヒドロキシ-4-イソプロピル-6'-メチルカルコン 3.4 g を得た。(収率

- 7 -

- 8 -

48.0%)

カルコン誘導体 III

4-ヒドロキシ-3-メトキシアセトフェノン 7.2 g と 4-エトキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド 6.8 g をメタノール 40 ml に溶解し、5%水酸化カリウム溶液 40 ml を滴下し2分間攪拌した。3N塩酸にて中和し、反応液をエーテルにて抽出した。このエーテル層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、溶媒留去した。さらに得られた残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶し、黄色結晶の 3, 4'-ジヒドロキシ-4-エトキシ-3'-メトキシカルコンを得た。(収率 56.0%)

カルコン誘導体 IV

2-ヒドロキシ-4-メチルアセトフェノン 6.3 g と 4-エトキシ-2-メトキシベンズアルデヒド 7.8 g をメタノール 40 ml に溶解し、飽和水酸化カリウム・エタノール溶液 100 ml を加え、24時間攪拌し反応させた。反応終了後、反応液を 6N塩酸にて pH 5 ~ 7 に調整し、析出し

た沈殿物を濾取し、水洗後乾燥して、黄色針状晶 4-エトキシ-2'-ヒドロキシ-6-メトキシ-4'-メチルカルコン 4.7 g を得た。(収率 60.0%)

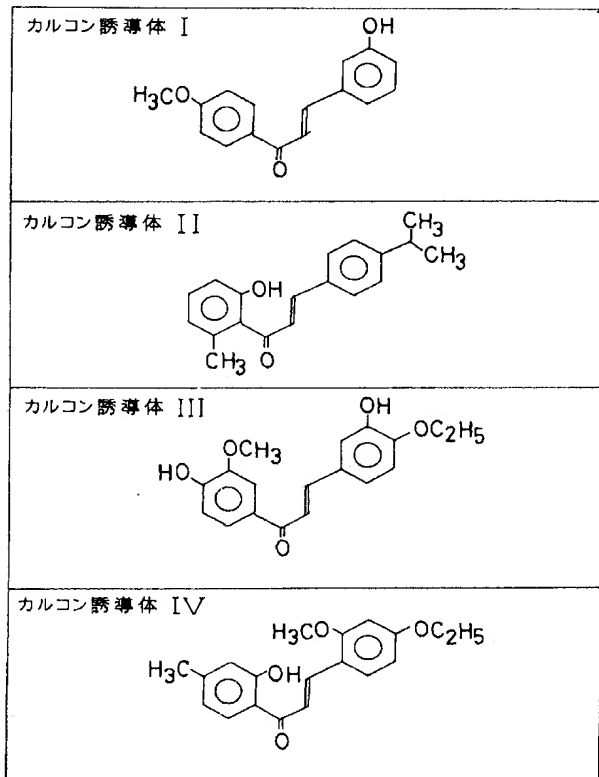
カルコン誘導体 I ~ IV の構造式を示す。

構造式

(以 白)

- 9 -

- 10 -



- 1 1 -

本発明の養毛化粧料は、常法に従って、ヘアートニック、ヘアローション、ヘアークリーム等の剤型にすることが可能である。

本発明の養毛化粧料には、色素、香料、殺菌剤、防腐剤、角質溶解剤、抗アンドロゲン剤、^{従来}養毛剤、抗酸化剤等を本発明の目的を達成する範囲内で適宜配合することができる。

〔実施例〕

以下、実施例及び比較例に基づいて本発明を詳説する。

尚、実施例に記載の5 α -リダクターゼ活性阻害試験法、マウス毛成長促進効果試験法、ヒト頭皮毛成長促進効果試験法及び実用試験法を下記に示す。

(1) 5 α -リダクターゼ活性阻害試験法

重量350～400gの雄性ラットより摘出した前立腺（湿重量、約4g）に3倍量の0.25Mシュークロースを含む0.1M HEPES（pH 7.4）を加え、テフロン製ボッター型ホモジナイザーを用いてホモジネートした。次いで

- 1 3 -

以上の様にして、カルコン誘導体を製造することができる。

本発明の養毛化粧料に含有させるカルコン又はカルコン誘導体は、適度な経皮吸収性を有する為、頭皮内における該薬物の有効濃度を持続するものであって、皮膚刺激性も低く、5 α -リダクターゼ活性阻害能を有するものである。この5 α -リダクターゼ活性阻害能が、毛母細胞における活性型男性ホルモン（ジヒドロテストステロン）産生を抑制することにより、育毛、脱毛予防効果を発現し、更には、頭皮代謝機能を正常化して、ふけ防止効果を高めるものと推察される。

カルコン又はカルコン誘導体の配合量は、本発明の養毛化粧料の組成物の全重量に対して大略0.05～1.0重量%（以下wt%と略記する。）であればよく、好ましくは0.1～0.7wt%である。配合量が0.05wt%未満では、本発明の目的とする効果に充分でなく、一方1.0wt%を超えても、その増加分に見合った効果の向上は望めないものである。

- 1 2 -

3,000rpmで10分間遠心し、沈渣を10mlの上記緩衝溶液に懸濁し、再び3,000rpmで10分間遠心した。この沈渣に3mlの上記緩衝溶液を加えて再び懸濁し、これを酵素溶液として使用した。

酵素活性の測定は、(4-¹⁴C) テストステロン（1.5nmol, 1.5 \times 10⁵cpm）、NADPH（0.5 μ mol）、上記酵素溶液（0.03ml）及び各試料を含む全容0.1mlの反応溶液を37℃で60分間インキュベートした（酵素反応は基質の(4-¹⁴C) -テストステロンを添加することにより開始した）。酵素反応はクロロホルム/メタノール（1:2）の混合溶媒0.4mlを混和して停止し、その後2,000rpmで3分間遠心分離した。上清の0.05mlをシリカゲルガラスプレートに吸着させ、展開溶媒としてクロロホルム/メタノール/酢酸（9.2/0.6/0.2）を用いて室温で15cm展開した。標準物質としてテストステロン及びジヒドロテストステロンを同時に展開した。展開終

- 1 4 -

了後薄層プレートクロマトスキャナーを用いて走査し、酵素反応により生じたジヒドロテストステロンの生成量を測定した。

(2) マウス毛成長促進効果試験法

ddY系白色マウス（雄、6週齢、平均重量35g）の尾部よりの背部皮膚を電気バリカンで刈ったあと、脱毛クリームにより完全脱毛し、翌日より実施例及び比較例の各試料を被験部皮膚に毎日1回、一匹当り0.2ml塗布した。一試料に対して動物一群10匹を使用した。

養毛効果の判定は、下表に示す判定基準による肉眼評定の評価点と、毛長、毛重量を対照群と比較することにより行なった。

実験開始後14日目に動物を屠殺し判定基準により肉眼評定し、その評価点を合計し、一匹当りの平均評価を求めた。さらに、被験部の皮膚を除去し、直径12mmのパンチで一定面積の皮膚を打ち抜き乾燥した後、毛の重量を測定し、その中の20本の毛の長さについても測定し、各々の平均値を算出した。

- 15 -

めて評価した。

判定結果は、被試験者10名の(B)/(A)の平均値で示した。

(4) 実用試験法

男性型脱毛症患者である被試験者20名の頭部に毎日朝夕2回、連続6か月間塗布した後の効果を評価した。試験結果は、育毛効果、脱毛予防効果、ふけ防止効果の各項に対して、「生毛が剛毛化した或は生毛が増加した」、「脱毛が少なくなった」、「ふけが少なくなった」と回答した人数で示した。

実施例1～4、比較例1～4（オイリーヘアートニック）

下記の原料組成に於て、第1表に記載のごとく、各種毛成長促進物質を配合して各々のヘアートニックを調製し、前記の諸試験を実施した。

なお、実施例では前項で述べたカルコン又はカルコン誘導体Ⅰ～Ⅳを、比較例としては従来より使われているニコチン酸、ニコチン酸メチル、トウガラシチンキを毛成長促進物質として配合した。

- 17 -

養毛効果の評価点の判定基準

評価点	判定基準
5	周囲の非抜毛部との境界が不明
4	毛成長強度
3	毛成長中等度
2	毛成長軽度
1	毛成長極く軽度
0	毛成長認められず

(3) ヒト頭髮毛成長促進効果試験法

男性型脱毛症患者である被試験者10名の頭部の耳の上5cmの位置の頭髮を左右5cmの位置の頭髮を左右2カ所に於て直径1cmの円形状に剃毛した被験部位に、実施例または比較例の試料を左側に毎日朝夕2回、約3ml塗布し、無処置の右側と比較した。効果の判定は、試験開始後28日目に、左右の被験部位の毛髪各々20本ずつを剃毛し、左側（実施例または比較例を塗布）の毛20本の長さの平均値（B）を右側（無処置）の毛20本の長さの平均値（A）で除した値を求

- 16 -

(1) 組成

	原料成分	配合量wt%
(A)	・オリーブ油	5.0
	・イソプロピルミリスター	2.0
	・イソプロピルメチルフェ	0.05
	・ポリオキシエチレンノニ	0.5
(B)	・毛成長促進物質	第1表に記載
(C)	・エタノール	60.0
	・グリセリン	5.0
	・D-パンテノール	0.2
	・香料	0.1
	・メチルバラベン	0.1
	・精製水	総量100.0とする残量

(2) 精製法

(B)成分中、ニコチン酸、ニコチン酸メチルは(A)成分に、トウガラシチンキ、カルコン又はカルコン誘導体は(C)成分に溶解し、(A)、(B)成分を各々均一に溶解した後、(A)成分

- 18 -

と (B) 成分を混合攪拌分散し、次いで容器に充填する。使用時には内容物を均一に振盪分散して使用する。

(3) 特性

各オイリーヘアトリックの諸試験を実施した結果を第 1 表に記載した。

第 1 表に示すごとく、比較例 1 ~ 4 は殆ど 5 α -リダクターゼ活性阻害能を有しなかった。また、比較例 2, 3, 4 は皮膚刺激があり、ヒト皮膚での試験は不可能であった。

実施例 1 ~ 4 の本発明の養毛化粧料は諸試験に於てに於て明らかに良好な結果を示した。

尚、実施例 1 ~ 4 はヒト皮膚での諸試験に於て皮膚刺激は生じなかった。

実施例 5 ~ 8、比較例 5 ~ 8 (ヘアークリーム)

実施例 1 と同様にして各々のヘアークリームを調製して諸試験を実施し、その結果を第 1 表に記載した。

(以 商 標 白)

- 19 -

を混合した。次で攪拌しつつ冷却して温度 50 $^{\circ}$ C になったところで (D) 成分を加え、更に温度 30 $^{\circ}$ C まで攪拌を続けて各ヘアークリームを調製した。

(3) 特性

第 1 表に示すごとく、本発明の皮膚化粧料である実施例 5 ~ 8 の養毛化粧料は、比較例 5 ~ 8 と比較して高い 5 α -リダクターゼ活性阻害率を示すと共に諸試験に於て優れた効果を示した。

(以 商 標 白)

(1) 組成

原 料 成 分		配 合 量 w t %
(A)	・流動パラフィン	30.0
	・ステアリン酸	5.0
	・セタノール	5.0
	・ソルビタンモノオレート	3.0
	・ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート	3.0
	・イソプロピルメチルフェノール	0.1
(B)	・毛成長促進物質	第 1 表に記載
(C)	・グリセリン	5.0
	・D-パンテノール	0.1
	・メチルパラベン	0.2
	・精製水	総量 100.0 中 33.3 以上
(D)	・香料	0.2

(2) 調製法

(B) 成分中、ニコチン酸、ニコチン酸メチルは (A) 成分中に、トウガラシチンキ、カルコン又はカルコン誘導体は (C) 成分に溶解し、(A) (C) 成分を各々温度 80 $^{\circ}$ C に加熱溶解したもの

- 20 -

を混合した。次で攪拌しつつ冷却して温度 50 $^{\circ}$ C になったところで (D) 成分を加え、更に温度 30 $^{\circ}$ C まで攪拌を続けて各ヘアークリームを調製した。

(3) 特性

第 1 表に示すごとく、本発明の皮膚化粧料である実施例 5 ~ 8 の養毛化粧料は、比較例 5 ~ 8 と比較して高い 5 α -リダクターゼ活性阻害率を示すと共に諸試験に於て優れた効果を示した。

(以 商 標 白)

- 21 -

第 1 表

	毛成長促進物質 (配合量 w t %)	5 α -リダクターゼ 活性阻害率 (%)	マウス毛成長促進			ヒト頭髮毛 成長促進	実用試験 (人)		
			毛長 (mm)	毛重量 (mg)	評価点		育毛	脱毛防止	ふけ防止
比較例 1	(無添加)	4.3	5.16	4.90	3.0	0.99	4	3	4
" 2	ニコチン酸 (0.2)	2.1	5.51	5.61	3.3	(実施不可)	(同左)	(同左)	(同左)
" 3	ニコチン酸メチル (0.2)	3.4	5.63	5.75	3.7	(")	(")	(")	(")
" 4	トウガラシチンキ (0.2)	5.6	5.37	5.42	3.1	(")	(")	(")	(")
実施例 1	カルコン (0.2)	91.3	6.01	6.33	3.8	1.12	9	11	15
" 2	カルコン誘導体 I (0.2)	98.2	6.04	6.20	4.0	1.13	9	12	16
" 3	" II (0.2)	90.4	6.24	6.41	3.9	1.11	10	11	13
" 4	" III (0.2)	98.8	6.32	6.39	4.1	1.15	11	13	15
" 5	" IV (0.2)	99.4	6.40	6.52	3.8	1.17	12	15	17
比較例 5	(無添加)	0.8	5.31	5.01	3.2	1.01	5	5	6
" 6	ニコチン酸 (0.05)	4.3	5.42	5.46	3.2	1.04	5	5	5
" 7	ニコチン酸メチル (0.05)	3.8	5.47	6.03	3.3	1.02	4	3	5
" 8	トウガラシチンキ (0.05)	3.2	5.32	5.32	3.3	1.09	3	4	5
実施例 5	カルコン (0.05)	90.2	6.29	6.21	3.6	1.14	10	11	12
" 6	カルコン誘導体 I (0.05)	91.2	6.30	6.43	3.7	1.15	11	10	13
" 7	" II (0.05)	98.6	6.22	6.20	3.6	1.14	9	11	15
" 8	" III (0.05)	98.8	6.34	6.44	4.0	1.16	13	12	16
" 9	" IV (0.05)	96.7	6.32	6.40	3.8	1.15	10	11	15

- 2 2 -

(発明の効果)

以上記載のごとく、本発明は、5 α -リダクターゼ活性の阻害能を有し、育毛、脱毛予防及びふけ防止等の効果に優れると共に、皮膚刺激性の低い養毛化粧料を提供することは明らかである。

特許出願人 鐘 紡 株 式 会 社



- 2 3 -